WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. welTROmec
Call No. pam WC715 1911 C55k

KALA-AZAR FALLE IN GRIECHENLAND

A. Christomanos

Deutschen Medizinischen

Wochenschrift

1911, 14.

22200134679

Tropics 7071 April 6. 1911.

1911 Sonderabdruck aus der No. 14 Hft 641-644

DEUTSCHEN MEDIZINISCHEN WOCHENSCHRIFT

Begründet von Dr. Paul Börner.

Redakteur:
Geh. San.-Rat Prof. Dr. J. Schwalbe
Berlin.

Verlag von
Georg Thieme
Leipzig.

Abdruck von Arbeiten aus der Deutschen Medizinischen Wochenschrift verboten, Referate mit vollständiger Quellenangabe gestattet.

SLEEPING SICKNESS BUREAU. LIBRARY. V 2

SLEEPING SICKNESS BUREAU RECEIVED - 7 JUN. 1911

Kala-Azar-Fälle in Griechenland.[1])

Von Dr. **A. Christomanos**, Direktor der Pathologischen Klinik des Krankenhauses „Evangelismos“ in Athen.

Seit langer Zeit schon (1842, Pallis, Klades etc.) haben die Aufmerksamkeit griechischer Aerzte nicht zu selten zu beobachtende Fälle auf sich gezogen, die sich durch Blutarmut, chronische Kachexie, eine ungeheure Milzvergrößerung und hektisches, jeder Behandlung trotzendes Fieber charakterisieren und deren Ausgang gewöhnlich ungünstig ist.

Die klinische Untersuchung dieser Fälle sowie die Blutuntersuchung ließen die Diagnose der Pseudoleukämie oder der Bantischen Krankheit als wahrscheinlich erscheinen. Es sei jedoch zugestanden, daß eine solche Diagnose keine befriedigende war, neben anderen Gründen hauptsächlich wegen der an einzelnen Orten Griechenlands (Spetzae, Hydra, Kalamata) allzugroßen Häufigkeit der Fälle.

Unter der Bezeichnung der Pseudoleukämie werden, wie bekannt, viele, vielleicht ganz verschiedene Krankheitszustände begriffen, über deren Natur wir noch keine vollkommen sichere Kenntnisse besitzen und die wir nicht ganz sicher voneinander trennen können.

Als die am meisten typische Form der Pseudoleukämie betrachten wir diejenige, bei welcher sehr bald neben der allgemeinen Kachexie bedeutende Lymphdrüsenschwellungen

[1]) Nach einem am 18./31. Dezember 1910 im Hörsaal des Krankenhauses „Evangelismos“ abgehaltenen öffentlichen Vortrag.

sich entwickeln. Oft besteht dabei ein mehr oder weniger ausgesprochener Milztumor. Dennoch beobachten wir auch bei dieser typischen und scheinbar einheitlichen Form „der Hodgkinschen Krankheit" wichtige hämatologische Unterschiede, abhängig wahrscheinlich von den ganz verschiedenen ätiologischen Momenten, die zu dieser Krankheit führen.

Eine zweite typische Form der Pseudoleukämie stellt die Bantische Krankheit oder die Anaemia splenica vor, bei welcher die Drüsenschwellungen kaum oder garnicht zum Vorschein kommen, Milz und Leber dagegen sehr bedeutend aufschwellen. Im Blute sind die weißen Blutkörperchen gewöhnlich vermindert.[1]) Gegen das Lebensende entwickelt sich eine hämorrhagische Diathese oder auch Noma. Die Erkrankung verläuft ohne oder mit mäßigem Fieber, oder es ist ein stärkeres remittierendes Fieber vorhanden. (Febris recurrens chronica.) Für einige Formen wird von einzelnen Autoren der Syphilis eine ursächliche Rolle zugeschrieben.

Wie erwähnt, wurde unsere Aufmerksamkeit auf die auffallend zahlreichen Fälle dieser zweiten Form der Pseudoleukämie gelenkt.

Aus den Krankengeschichten meiner Patienten, welche ich jedoch, um nicht weitläufig zu erscheinen, nicht im einzelnen wiedergeben will, springen folgende gemeinsame Symptome hervor. Jugendliches Lebensalter, anämisches Aussehen, blutlose Schleimhäute, zuweilen Oedeme an den unteren Extremitäten, Lymphdrüsen nicht oder sehr wenig aufgeschwollen, Respirations- und Zirkulationsorgane normal, Leber stark vergrößert, ungeheurer Milztumor. Milz hart, Oberfläche eben und oft druckschmerzhaft. Nicht selten Ascites. Harn normal.

Blut: Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen bis auf 2 000 000, Hämoglobin bis 25%, besonders aber Verminderung der weißen Blutkörperchen bis auf 1250 im cmm. Veränderung des hämatologischen Typus: 35—55% polynukleäre Leukozyten und 65—43% mononukleäre Formen. Niemals Malariaparasiten im Blute. Die Widal-Grubersche Reaktion auf Typhus und auf Maltafieber stets negativ. Kleines, mäßiges oder auch hohes Fieber, von intermittierendem Typus. Gewöhnlich besteht leichte Diarrhoe, drei bis vier, aber auch zehn Stuhlgänge täglich. Gegen das Lebensende Hämorrhagien aus der Nase, dem Zahnfleische, dem Darme, häufig Noma

[1]) Jaksch (Infektionskrankheiten. Fortschritte im Jahre 1910 in den Jahresberichten für ärztliche Fortbildung.) unterscheidet zwei Formen, eine mit Verminderung der Zahl der weißen Blutkörperchen und eine zweite, besonders bei Kindern vorkommende, mit Vermehrung derselben. (Anaemia infantum pseudoleucaemica.)

des Gesichtes oder an den Genitalien. Die Behandlung vollkommen unwirksam und insbesondere Chinin ohne den mindesten Erfolg auf den Fieberverlauf.

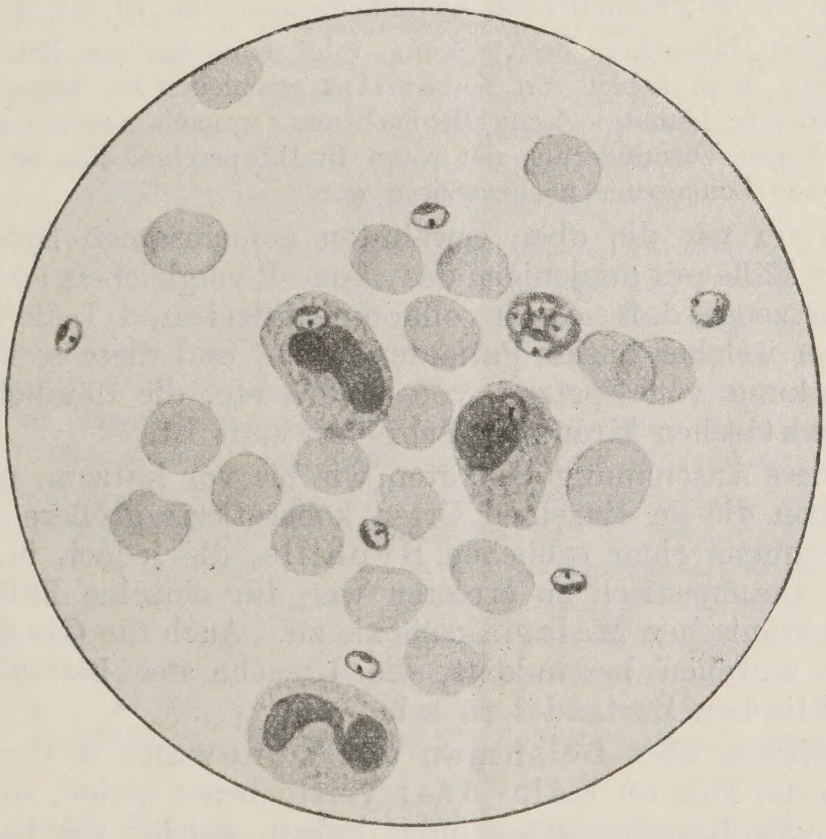
Unsere Kranken stammten besonders aus den Küsten Griechenlands und Klein-Asiens, aus Mytilene, Trapezund, Kreta, Spetzae, Hydra, Patras etc.

Gehäufte Fälle an einzelnen Orten Griechenlands bestimmten schon ältere Aerzte, trotzdem damals die Mittel der Diagnostik noch nicht existierten, diese Erkrankung besonders zu betrachten und sie durch eigene Namen (Ponos, Tsanaki, Malathraka) zu unterscheiden.

Ich lasse hier die ausgezeichnete Beschreibung des „Ponos" der griechischen Insel Spetzae von Karamitza [1]) folgen:

„Diese Krankheit beginnt bald schleichend und allmählich mit leichter Temperaturerhöhung, bald jedoch mit heftigerem, am Abend exazerbierendem Fieber.

Das Kind büßt seine Lebhaftigkeit ein, seine früher blühende Gesichtsfarbe macht einem blassen und gelblichen Kolorit Platz; es vermeidet Spiel und Beschäftigung, wird träge, mürrisch und weinerlich, verliert den Appetit, magert ab. Durch die allmähliche Milzver-



[1]) *„Περὶ τοῦ πόνου τῶν Σπετσῶνν Τόμ.* 1 Bd. der Uebersetzung der Speziellen Pathologie und Therapie Niemeyers von Prof Karamitza.

größerung, welche das sicherste und wichtigste Symptom ist, schwillt nach und nach der Bauch an. Seltener ist auch die Leber vergrößert. Die Milz erstreckt sich über die Mittellinie nach rechts und erfüllt allmählich den größten Teil des Leibes. Oft ist das Organ schmerzhaft, sowohl spontan wie auf Druck, gewöhnlich aber nur auf letzteren, zuweilen jedoch vollkommen unempfindlich und fast immer von harter Konsistenz. Hand in Hand mit der Milzschwellung geht auch die Kachexie des Kindes vor und wird immer ausgesprochener. Seltener schwellen auch die Halslymphdrüsen an. Auch Husten mit katarrhalischen Erscheinungen über den Lungen kommt im Verlauf der Erkrankung vor. Der Appetit liegt entweder ganz darnieder, oder es besteht vermehrte Eßlust. Zu Beginn der Erkrankung ist der Stuhl angehalten, später kommt Diarrhoe vor, mit übelriechenden, oft dysenterischen Entleerungen, welche viel zur Erschöpfung der Kranken beitragen. Der Harn enthält kein Eiweiß. Mit zunehmender Kachexie kommen hydropische Erscheinungen zum Vorschein. Später treten auch Nasenblutungen, Blutungen aus dem Zahnfleisch, dem Darme und in der Haut auf. In diesem Krankheitsstadium entwickelt sich oft eine skorbutische Stomatitis mit Nekrose des Zahnfleisches oder Noma des Gesichtes. Endlich unter höchster Erschöpfung, hektischem Fieber und profusen Schweißen sterben fast alle kleine Patienten hin."

„Der ‚Ponos' läuft bisweilen binnen zwei bis drei Monaten ab, doch ist die durchschnittliche Krankheitsdauer von 10—18 Monaten."

Dieser klinischen Beschreibung folgt eine für die Zeit (1879), in welcher diese Arbeit von Karamitza erschienen ist, besonders bemerkenswerte hämatologische Beobachtung, wonach neben einer ausgesprochenen Verminderung der roten Blutkörperchen eine noch mehr auffallende Leukopenie nachzuweisen war.

Wenn wir die oben erwähnten gemeinsamen Symptome unserer Fälle mit denjenigen des „Ponos" vergleichen, so werden wir überzeugt, daß sie sich vollkommen decken, d. i. die Krankheit, an welcher unsere Patienten litten, und diese sonderbare Erkrankung von Spetzae, von Hydra etc. die nämliche und der Bantischen Krankheit sehr verwandt ist.

Diese Anschauung vertraten wir bis vor kurzem, und wir schrieben die an einzelnen Orten konstatierte größere Krankheitsfrequenz einer erblichen Syphilis, die jedoch in keiner Weise anamnestisch zu eruieren war, für einzelne Fälle auch einer chronischen Malariakachexie zu. Auch die Geophagie wurde zuweilen beschuldigt, die Ursache des beschriebenen kachektischen Zustandes zu sein.

Seitdem aber Leishman und Donowan[1]) in der Leber und in der Milz an Kala-Azar Verstorbener kleine, rundliche oder ovale Körperchen gefunden haben, welche, wie bald darnach bewiesen wurde, einer besonderen Spezies angehörende

[1]) British medical Journal 1903 und 1904.

Parasiten sind (Leishmania. Ross.) und seitdem auch an anderen Orten und durch verschiedene Forscher diese Parasiten, zur Ehre der ersten Beobachter Leishmania Donowani benannt, bei Patienten, die an Milztumor, Leberschwellung, Leukopenie und Fieber litten, gefunden wurden, und zwar in Aegypten, Tunis, Kreta, Kalabrien und Sizilien[1]), war für mich ganz sicher, daß auch unsere Fälle, deren klinisches Bild wir in allgemeinen Linien oben beschrieben und deren Zahl in Griechenland, wie ich glauben möchte, sehr bedeutend sein wird, mit dem Kala-Azar identisch sind und der Gegenwart der Leishman-Donowanschen Parasiten ihre Entstehung verdanken.

Die gleichzeitige Anwesenheit von zwei Kranken im Krankenhaus „Evangelismos", welche ausgesprochene Symptome des erwähnten Zustandes trugen, verschaffte mir das Material zur Untersuchung.

Fall 1. E. A., 18 Jahre alt, aufgenommen am 27. November 1910, Krankengeschichte No. 15 715. Erblich nicht belastet; befand sich ganz wohl bis vor $1^1/_2$ Jahren. Zu dieser Zeit in Patras (Nordküste von Peloponnes) weilend, wurde sie plötzlich eines Nachmittags von Frösteln und Fieber (bis 40° C) befallen, das sich seitdem durch etwa neun Monate zweimal täglich wiederholt. Chiningebrauch und Klimawechsel halfen garnicht. Nur das Fieber, immer noch am Abend exazerbierend, ist mäßiger geworden und tritt ohne Frösteln ein. Menses fehlen; seit einem Jahre besteht dagegen häufiges Nasenbluten. In den letzten Monaten wird ihr Leib immer größer und schmerzhafter.

Status praesens. Gesicht blaß, allgemeine Hautdecke anämisch. Schleimhäute blaß. Große subjektive Schwäche und Schwindelgefühl. Respirations- und Zirkulationsorgane normal. Ein ungeheurer Milztumor füllt die linke Hälfte des Unterleibes, reicht fast bis zur Symphyse und überragt etwas die Mittellinie. Die Leber fängt vom oberen Rand der fünften Rippe an und ragt vier Finger breit unter dem Rippenbogen hervor. Harn normal. Im Blute 1 700 000 rote Blutkörperchen, 30% Hämoglobin (Fleischl) und 3200 weiße Blutkörperchen, von diesen sind 52% polynukleär, 47% mononukleär und 1% eosinophil. Malariaparasiten nicht vorhanden. v. Dungers Syphilisreaktion sowie die Maltafieberreaktion negativ, ebenso negativ war die Pirquetsche Reaktion. Während ihres Aufenthaltes im Krankenhause steigt das Fieber bis 38,6 und 38,8 am Abend, um morgens auf 37,4 und 37,3 abzufallen. Chinin erwies sich gänzlich unwirksam. Zweimal heftiges Nasenbluten. Ein bis fünf diarrhoische Stühle täglich.

---

[1]) Durch Patton (Zentralblatt für Bakteriologie 1909, Bd. 43, H. 60), Gabbi et Caraccioli (Ref. im Zentralblatt für Bakteriologie 1909, Bd. 50, S. 424), Jemma (Münchener medizinische Wochenschrift 1910, No. 57, S. 871), Nicolle, Annales de l'Institut Pasteur 1909, No. 23, S. 361 etc., referiert bei Jaksch, Jahreskurse für ärztliche Fortbildung.

Fall 2. K. G. aus Trikkala (Thessalien), 30 Jahre alt. Krankengeschichte No. 15 669. Eingetreten am 8. November 1910.

Seit 13 Monaten wird er allabendlich unter Frösteln von Fieber befallen, das weder der Chininbehandlung noch dem Klimawechsel weicht. Keine sonstige Klage. Keine venerischen Erkrankungen. Mäßiger Gebrauch von Wein und Alkohol.

Status praesens: Allgemeine Anämie. Verminderte Ernährung. Blutleere Schleimhäute. Respirations- und Zirkulationsorgane normal. Die Leber ragt von der fünften Rippe fünffingerbreit unter dem Rippenbogen hervor. Die Milz reicht von der sechsten Rippe bis zum Schambein herunter, ebenfalls hart, leicht druckempfindlich. Harn normal. Im Blute 3 500 000 rote, 2500 weiße Blutkörperchen, von denen 54% polynukleär, 44% mononukleär und 1% eosinophil. Plasmodien nicht vorhanden. v. Dungers Syphilisreaktion negativ. v. Pirquetsche Reaktion positiv. Die Reaktion auf Maltafieber negativ. Der Kranke, fieberlos am Morgen, wird am Abend von Fieber (38—38,5°) ergriffen. Chinin ist ganz unwirksam. Zwei Stuhlgänge täglich.

Am 2., 15., und 3., 16. Dezember 1910 wurde bei beiden Kranken nacheinander die Milz punktiert, aus dem Punktate nach allen Regeln Präparate angefertigt und nach Trocknung und Fixierung nach Giemsa gefärbt. Die mikroskopische Untersuchung erwies gleich beim ersten Präparat das Vorhandensein vieler typischer und charakteristischer Leishman-Donowanscher Körperchen, deren Abbildung ich hier wiedergebe. Sie sind etwa 2 μ im Durchmesser, rund oder oval, besitzen ein durchsichtiges, körnchenloses Plasma und enthalten einen größeren, ovalen Kern. Senkrecht zu diesem befindet sich gewöhnlich ein zweites, ebenfalls aus Chromatin bestehendes Körperchen, das Centrosoma oder der Blepharoblast. Durch die Giemsa-Färbung wird dies letztere intensiv violettrot gefärbt, während der Kern mehr rein violett verbleibt. Das Plasma ist fast farblos, zeigt an einzelnen Stellen einen schwachen bläulichen Ton. Die Parasiten waren durch die Punktion in der Milz und in der Leber frei zu treffen, einzeln oder in kleineren oder größeren Gruppen oder auch in Blutgefäßendothelien, in Leukozyten und grossen mononukleären Zellen dieser Organe eingeschlossen.

Der Befund typischer Leishman-Donowanscher Körperchen im Punktate meiner zwei Kranken überzeugte mich, daß sie an der tropischen fieberhaften Megalosplenie litten, d. h. an typischem Kala-Azar erkrankt waren.

Die Kala-Azar-Erkrankung existiert also unstreitig auch in Griechenland, nicht zu verwundern, da sie schon früher in Tunis, Sizilien, Kreta etc. konstatiert war und von Mesnil, Gabbi, Marchand, Williamson etc. für die Krankheit „Pono" vermutet wurde.

Es ist zu beachten, daß, während durch Roeser 1835, Pallis 1842, Giannakopoulos, Xanthos, Karamitza [1]) schon längt angenommen wurde, daß eine besondere Erkrankung, durch einheimische Namen „Ponos", „Tsanaki" etc. bezeichnet,

[1]) Ref. bei Karamitza l. c.

auf den Inseln Spetzae, Hydra etc. existiere, bis vor kurzem nichts darüber für den übrigen griechischen Kontinent lautgeworden ist. Wahrscheinlich wurden die Kala-Azar-Fälle wegen der enormen Milzvergrößerung mit der dortselbst so riesig häufigen schweren Malariakachexie zusammengeworfen. Nur Kardamatis [1]) diagnostizierte vor drei Jahren klinisch bei vier Kindern in Kopais vermutungsweise Kala-Azar, ebenso vor einem Jahre Malandrinos [2]) bei einem Kinde aus Athen.

Ich bin überzeugt, daß sehr viele Fälle, die früher verschieden aufgefaßt wurden, die jedoch die oben beschriebenen Symptome trugen, durch die Leishman-Donowanschen Parasiten verursacht wurden.

Ich vermute, daß die Zahl der in Griechenland alljährlich vorkommenden Fälle dieser furchtbaren, meist tödlichen Krankheit weit größer ist, als man von vornherein glauben möchte. Die meisten Aerzte in Griechenland werden sicher solche Fälle gesehen haben, ohne daß es früher möglich gewesen wäre, diese von der Malariakachexie oder vom Maltafieber zu unterscheiden; und ich zweifle nicht, daß, sobald jetzt die Aufmerksamkeit der praktischen Aerzte in Griechenland, Klein-Asien und der Türkei auf dies Thema gerichtet ist, sehr bald weitere diesbezügliche Mitteilungen erfolgen werden.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß der „Ponos" von Spetzae etc. identisch mit Kala-Azar ist und der vermutlichen Parasiten-Abart Leishmania infantum zu verdanken sein wird, welche nach Nicolle ausschließlich bei Kindern zu beobachten ist und das Kala-Azar infantile verursacht.[3])

---

[1]) Ἰατρικὴ Ἡρόοδος 1907. — [2]) Sitzungsberichte der Sitzung vom 29. Januar der Gesellschaft der Aerzte Athens 1911. — [3]) Nachdem diese Arbeit schon längst abgeschlossen (2. Januar 1911) in den Archiven der Gesellschaft der Aerzte Athens niedergelegt (16. Januar 1911) und in einem Separatum (28. Januar 1911) erschienen war, erfuhr ich, daß Prof. Gabbi, Malarie e malattie etc., Dezember 1910) aus Rom am 1./14. Dezember v. J. auf der Insel Spetzae bei einem 16 Monate alten und an „Ponos" leidenden Kinde durch Milzpunktion die Identität des „Ponos" und des „Kala-Azar" konstatierte. Somit wurde die früher schon von Mésnil (Ref. in Traité de pathol. exotique par Grall et Clarae II., S. 309—335), Laveran, Ruffer, Gabbi (nach brieflicher Mitteilung des Forschers selbst und auf dem Internationalen Kongreß in Budapest 1909) und Williamson ausgesprochene Vermutung bewiesen. Einen Monat später, am 22. Januar 1911, wurde die Leishmania auch in Hydra von Aravantinos und Michailides gefunden, während mein Verdienst ist, die „Kala-Azar"-Parasiten am 15. Dezember v. J., also nur einen Tag später als Prof. Gabbi und unabhängig von ihm, nicht auf der Insel Spetzae und bei kleinen Kindern, wo dies doch vermutet wurde, sondern bei Erwachsenen und an „Kala-Azar" frei geglaubten Orten Griechenlands gefunden zu haben.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß bei der Erkrankung, welche schon Hippokrates andeutet, es sich ebenfalls um Kala-Azar handelt; *„Ὁκόσοι δὲ σπλῆνα ἔχουσι μέγαν, ὅσοι μὲν εἰσὶ χολώδεες, κακόχροοί τε γίγνονται καὶ κακελκέες καὶ δυσώδεες ἐκ τοῦ στόματος καὶ λεπτοὶ καὶ ὁ σπλὴν σκληρὸς καὶ αἰεὶ παραπλήσιος τὸ μέγεθος“.*

Somit existiert wahrscheinlich diese Erkrankung seit dem Altertume in Griechenland, und in diesem Falle wäre sie nicht, wie man meinen könnte, eben vom Süden dahin gebracht worden, sondern einheimisch seit uralten Zeiten.

Mit der Auffindung der Parasiten in Griechenland klären sich viele bei Kindern sowohl wie bei Erwachsenen vorkommende, dem Chinin nicht weichende, diagnostisch bis jetzt nicht zu erklärende fieberhafte Megalosplenien, die somit in der Zukunft einer richtigeren Behandlung und korrekteren prognostischen Schätzung unterworfen werden können.

Was die Ansteckungsweise durch die Mikroorganismen dieser Erkrankung anbelangt, so wissen wir nichts Sicheres. Es sei mir nur erlaubt, an dieser Stelle die Aufmerksamkeit der Beobachter auf die Tatsache zu lenken, daß Erdesser oft Symptome aufweisen, die ganz ähnlich denen unserer Erkrankung sind. Ein Zusammenhang wäre erst mikroskopisch zu erbringen.

Therapeutisch versuchten wir Atoxyl in größeren Dosen und Arsazetin (viermal 0,05) viele Tage nacheinander mit nur scheinbarer Besserung. Bei Fall 1 wurde eine intravenöse Einspritzung von Salvarsan (0,35) appliziert. 48 Stunden jedoch nach dieser fanden sich noch unveränderte zahlreiche Parasiten im Milzblute. (Punktiert am 23. Januar 1911.)

Druck von G. Bernstein in Berlin.

WELLCOME LIBRARY INSTITUTE